

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12N 15/12, C07K 14/705, 16/28, C12N 15/11, A61K 48/00, G01N 33/68, 33/53, C12Q 1/68, A01K 67/027	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/46376 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. September 1999 (16.09.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/01252 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Februar 1999 (26.02.99) (30) Prioritätsdaten: 198 09 978.9 9. März 1998 (09.03.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRÖGER, Burkhard [DE/DE]; Tilsiterstrasse 21, D-67117 Limburgerhof (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: RECEPTOR FROM THE SUPERFAMILY OF TNT-RECEPTORS FROM THE HUMAN LUNG (54) Bezeichnung: REZEPTOR AUS DER SUPERFAMILIE DER TNF-REZEPTOREN, AUS DER MENSCHLICHEN LUNGE (57) Abstract <p>The invention relates to novel proteins from the superfamily of TNT-receptors specially from the human lung and to the genes and utilization of the receptor. The invention additionally relates to antibodies which specifically bond the novel proteins. The invention also relates to a method for identifying antagonists and/or agonists of said inventive proteins, to a method for testing substances which are ligands of the proteins, to a method for qualitative and quantitative detection of the proteins, and to a method for qualitative and quantitative detection of the nucleic acids which code for the inventive proteins.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue Proteine aus der Superfamilie der TNF-Rezeptoren speziell aus der humanen Lunge, dessen Gene und Verwendung. Weiterhin betrifft die Erfindung Antikörper, die spezifisch die Proteine binden. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Identifizierung von Antagonisten und/oder Agonisten dieser erfindungsgemäßen Proteine, sowie ein Verfahren zum Testen von Substanzen, die Liganden der Proteine sind, und ein Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Proteine. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Nukleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteine kodieren.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

REZEPTOR AUS DER SUPERFAMILIE DER TNF-REZEPTOREN, AUS DER MENSCHLICHEN LUNGE

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Proteine aus der Superfamilie der TNF-Rezeptoren speziell aus der humanen Lunge, dessen Gene und Verwendung. Weiterhin betrifft die Erfindung Antikörper, die spezifisch die neuen Proteine binden.

10

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Identifizierung von Antagonisten und/oder Agonisten dieser erfindungsgemäßen Proteine, sowie ein Verfahren zum Testen von Substanzen, die Liganden der Proteine sind, und ein Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Proteine. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis der Nukleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Proteine kodieren.

15

20 Die TNF-Rezeptorfamilie stellt eine Superfamilie integraler Membranproteine dar, die in die Signaltransduktion einer Vielzahl von Zellen involviert sind. Dazu gehören neben den TNF-Rezeptoren p55 und p75 auch noch weitere Proteine wie CD27, OX40, sowie das Fas-Antigen (Armitage, R.J., Curr. Opin. Immunol. 6(3) 1994: 25 407 ff.).

Die Rezeptoren dieser Superfamilie sind charakterisiert durch vier aminoterminalen, extrazelluläre Cystein-reiche, TNFR-ähnliche Domänen mit starker Konservierung der Cystinbrücken. Es gibt 30 keine Homologie der intrazellulären Abschnitte der TNF-Rezeptor-Superfamilienmitglieder p55, p75, Osteoprotegerin und der beschriebenen neuen Rezeptorsequenz, was auf eine unterschiedliche Signaltransduktion schließen läßt.

35 Normalerweise handelt es sich bei den Vertretern dieser Familie um membranständige Rezeptorformen. In einigen Fällen kann es zur Freisetzung der extrazellulären Komponenten/Domänen der Rezeptoren kommen, wie im Falle der TNF-Rezeptoren (siehe: Lantz, M. et al. J. Clin. Invest. 86, 1990: 1396 ff.). In anderen Fällen 40 haben Vertreter dieser Familie gar keine Membranankerdomäne, sondern werden vielmehr direkt als "lösliche", sezernierte Rezeptoren freigesetzt (Simonet, W.S. et al. Cell 89, 1997: 309ff.).

45 Die TNF-Rezeptorfamilie stellt eine Superfamilie integraler Membranproteine dar, die wie oben beschrieben an der Signaltransduktion in einer Vielzahl von Zellen beteiligt ist. Aufgrund der

2

vielfältigen physiologischen Bedeutung der Mitglieder der TNF-Rezeptor-Superfamilie stellte sich die Aufgabe, nach weiteren Mitgliedern dieser Familie zu suchen und sie für die Entwicklung neuer Wirkstofftargets bzw. neuer Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wurde durch das erfindungsgemäße isolierte Protein, enthaltend die in SEQ ID NO: 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder eine daraus durch Substitution, Inversion, Insertion oder Deletion von einem oder mehreren Aminosäureresten erhaltliche Sequenz, wobei wenigstens noch eine der wesentlichen biologischen Eigenschaften des in SEQ ID NO: 2 dargestellten Proteins erhalten bleibt, gelöst.

Unter der wesentlichen biologischen Eigenschaft der erfindungsgemäßen Proteine sind beispielsweise die vier aminoterminalen, extrazellulären Cystein-reichen TNFR-ähnlichen Domänen mit starker Konservierung der Cystinbrücken zu verstehen. Diese Eigenschaft ermöglicht die spezielle biologische Wirkung der Proteine. Die erfindungsgemäßen Proteine weisen außerdem keine Homologie innerhalb der typischen intrazellulären Abschnitte der TNF-Rezeptor-Superfamilienmitglieder auf, wie zu den Proteinen p55, p75. Zu dem bisher einzigen beschriebenen, löslichen Rezeptor dieser Familie dem Osteoprotegerin besitzt das erfindungsgemäße Protein keine signifikante Homologie im C-terminalen, der Cystein-reichen Region folgenden Bereich.

Das isolierte Protein und seine funktionellen Varianten läßt sich vorteilhafterweise aus der menschlichen Lunge, dem Herzen und/oder der Niere isolieren.

Eine weitere wesentliche biologische Eigenschaft ist in der Ligandenbindung zu sehen, insbesondere in Form löslicher Rezeptoren für diese Liganden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Proteine, die noch die Ligandenbindungsaktivität aufweisen und die ausgehend von der in SEQ ID NO: 2 dargestellten Aminosäuresequenz durch gezielte Veränderungen herstellbar sind. Dabei können beispielsweise bestimmte Aminosäuren durch solche mit ähnlichen physikochemischen Eigenschaften (Raumerfüllung, Basizität, Hydrophobizität etc.) ersetzt werden. Beispielsweise werden Argininreste gegen Lysinreste, Valinreste gegen Isoleucinreste oder Asparaginsäurereste gegen Glutaminsäurereste ausgetauscht. Es können aber auch ein oder mehrere Aminosäuren in ihrer Reihenfolge vertauscht, hinzugefügt oder entfernt werden, oder es können mehrere dieser Maßnahmen miteinander kombiniert werden. Die solchermaßen gegenüber

3

der SEQ ID NO: 2 veränderten Proteine besitzen wenigstens 60 %, bevorzugt wenigstens 75 %, ganz besonders bevorzugt wenigstens 85 % Homologie zu SEQ ID NO: 2, berechnet nach dem Algorithmus von Pearson und Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 85, No. 8, 5 1988: 2444-2448.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Nukleinsäuresequenzen, die für die oben genannten Proteine codieren, insbesondere solche mit der in SEQ ID NO: 1 dargestellten Primärstruktur. Unter den 10 erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen sind auch Allelvarianten zu verstehen, die wie oben für die Aminosäuresequenzen beschrieben, durch Deletion, Inversion, Insertion oder Substitution von Nukleotiden aus der in SEQ ID NO: 1 dargestellten Sequenz erhältlich sind, wobei die biologischen Eigenschaften bzw. die biologische 15 gische Aktivität aber erhalten bleibt.

Weiterhin sind unter Nukleinsäuresequenzen auch funktionelle Äquivalente der Gene wie eukaryontische Homologe beispielsweise aus Evertabraten wie Caenorhabditis oder Drosophila oder 20 Vertebraten vorteilhafterweise aus Mammalia wie Maus, Ratte oder Affe zu verstehen, bevorzugt aus Vertebraten, die in der Lage sind die biologische Aktivität des Gens bzw. Genprodukts zu übernehmen.

25 Weiterhin sind unter den erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen auch verkürzte Sequenzen, Einzelstrang-DNA oder RNA der codierenden und nichtcodierenden DNA-Sequenz zu verstehen, die die biologischen Eigenschaften aufweisen.

30 Unter den Nukleinsäuresequenzen sind auch Derivate wie beispielsweise Promotorvarianten zu verstehen. Die Promotoren, die den angegebenen Nukleotidsequenzen vorgeschaltet sind, können dabei durch ein oder mehrere Nukleotidaustausche, durch Inversionen, durch Insertion(en) und/oder Deletion(en) verändert sein, ohne 35 daß aber die Funktionalität bzw. Wirksamkeit der Promotoren beeinträchtigt wird. Des weiteren können die Promotoren durch Veränderung ihrer Sequenz in ihrer Wirksamkeit erhöht oder komplett durch wirksamere Promotoren auch artfremder Organismen ausgetauscht werden.

40 Unter Derivaten sind auch Varianten zu verstehen, deren Nukleotidsequenz im Bereich von -1 bis -1000 vor dem Startkodon so verändert wurden, daß die Genexpression und/oder die Proteinexpression erhöht wird.

45

Die vorliegende cDNA der Nukleinsäuresequenz kann in dem Fachmann bekannter Weise über Vektoren in geeignete Systeme eingebracht und exprimiert werden. Vorteilhafterweise werden die erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenzen, ihre Allelvarianten, ihre funktionellen Äquivalente oder Derivate als rekombinantes Nukleinsäurekonstrukt in einem geeigneten System eingebracht und exprimiert. Dabei werden vorteilhaft dem Fachmann bekannte geläufige Klonierungs- und Transfektionsmethoden verwendet, um die genannten Nukleinsäuren in verschiedenen Expressionssystemen zur Expression zu bringen. Diese Systeme werden beispielsweise in Current Protocols in Molecular Biology, ed. F. Ausubel et al. Wiley Interscience, New York 1997, beschrieben.

Dazu wird die erfindungsgemäße Nukleinsäuresequenz üblicherweise mit genetischen Regulationselementen wie Transkriptions- und Translationssignalen funktionell verknüpft. Diese Verknüpfung kann zu je nach gewünschter Anwendung zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Genexpression führen. Mit den solchermaßen hergestellten rekombinanten Nukleinsäurekonstrukten werden anschließend Wirtsorganismen transformiert. Zusätzlich zu diesen neuen Regulationssequenzen kann die natürliche Regulation dieser Sequenzen vor den eigentlichen Strukturgenen noch vorhanden sein und gegebenenfalls genetisch verändert worden sein, so daß die natürliche Regulation ausgeschaltet und die Expression der Gene erhöht wurde. Das Genkonstrukt kann aber auch einfacher aufgebaut sein, das heißt es werden keine zusätzlichen Regulationssignale vor die Sequenzen inseriert und der natürliche Promotor mit seiner Regulation wird nicht entfernt. Stattdessen wird die natürliche Regulationssequenz so mutiert, daß keine Regulation mehr erfolgt und die Genexpression gesteigert wird. Auch am 3'-Ende der Nukleinsäure-Sequenzen können zusätzliche vorteilhafte regulatorische Elemente inseriert werden. Die Nukleinsäuresequenzen können in einer oder mehreren Kopien im Genkonstrukt enthalten sein.

Vorteilhafte Regulationssequenzen für das erfindungsgemäße Verfahren sind beispielsweise in Promotoren wie cos-, tac-, trp-, tet-, trp-tet-, lpp-, lac-, lpp-lac-, lacIq-, T7-, T5-, T3-, gal-, trc-, ara-, SP6-, l-PR- oder im l-PL-Promotor enthalten, die vorteilhafterweise in gram-negativen Bakterien Anwendung finden. Weitere vorteilhafte Regulationssequenzen sind beispielsweise in den gram-positiven Promotoren amy und SPO2, in den Hefepromotoren ADC1, MFa, AC, P-60, CYC1, GAPDH oder in den Pflanzenpromotoren CaMV/35S, SSU, OCS, lib4, usp, STLS1, B33, nos oder im Ubiquitin- oder Phaseolin-Promotor enthalten.

5

Prinzipiell können alle natürlichen Promotoren mit ihren Regulationssequenzen wie die oben genannten verwendet werden. Darüber hinaus können auch synthetische Promotoren vorteilhaft verwendet werden.

5

Diese regulatorischen Sequenzen sollen die gezielte Expression der Nukleinsäuresequenzen und der Proteinexpression ermöglichen. Dies kann beispielsweise je nach Wirtsorganismus bedeuten, daß das Gen erst nach Induktion exprimiert oder überexprimiert wird,

10 oder daß es sofort exprimiert und/oder überexprimiert wird.

Die regulatorischen Sequenzen bzw. Faktoren können dabei vorzugsweise die Expression positiv beeinflussen und dadurch erhöhen. So kann eine Verstärkung der regulatorischen Elemente vorteilhafterweise auf der Transkriptionsebene erfolgen, indem starke Transkriptionssignale wie Promotoren und/oder "Enhancer" verwendet werden. Daneben ist aber auch eine Verstärkung der Translation möglich, indem beispielsweise die Stabilität der mRNA verbessert wird.

20

Unter "Enhancer" sind beispielsweise DNA-Sequenzen zu verstehen, die über eine verbesserte Wechselwirkung zwischen RNA-Polymerase und DNA eine erhöhte Expression bewirken.

25 Eine bevorzugte Ausführungsform ist die Verknüpfung der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenz mit einem Promotor, wobei der Promotor 5' up stream zu liegen kommt. Weitere Regulationssignale wie Terminatoren, Polyadenylierungssignale, Enhancer können in dem Nukleinsäurekonstrukt Anwendung finden.

30

Das rekombinante Nukleinsäurekonstrukt bzw. Genkonstrukt wird zur Expression in einem geeigneten Wirtsorganismus vorteilhafterweise in einen wirtsspezifischen Vektor inseriert, der eine optimale Expression der Gene im Wirt ermöglicht. Vektoren sind dem Fach-

35 mann wohl bekannt und können beispielsweise aus dem Buch Cloning Vectors (Eds. Pouwels P. H. et al. Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1985, ISBN 0 444 904018) entnommen werden. Unter Vektoren sind außer Plasmiden auch alle anderen dem Fachmann bekannten Vektoren wie beispielsweise Phagen, Viren wie SV40, CMV, Baculo-

40 virus, Adenovirus, Transposons, IS-Elemente, Phasmide, Cosmide, lineare oder zirkuläre DNA zu verstehen. Diese Vektoren können autonom im Wirtsorganismus repliziert oder chromosomal repliziert werden.

45 Als Wirtsorganismen sind prinzipiell alle Organismen geeignet, die eine Expression der erfindungsgemäßen Nukleinsäuren, ihrer Allelvarianten, ihrer funktionellen Äquivalente oder Derivate

6

- oder des rekombinanten Nukleinsäurekonstrukt ermöglichen. Unter Wirtsorganismen sind beispielsweise Bakterien, Pilze, Hefen, pflanzliche oder tierische Zellen zu verstehen. Bevorzugte Organismen sind Bakterien wie *Escherichia coli*, *Streptomyces*,
5 *Bacillus* oder *Pseudomonas*, eukaryotische Mikroorganismen wie *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus*, höhere eukaryotische Zellen aus Tieren oder Pflanzen, beispielsweise Sf9 oder CHO-Zellen.
- 10 Gewünschtenfalls kann das Genprodukt auch in transgenen Organismen wie transgenen Tieren z.B. Mäusen, Schafen oder transgenen Pflanzen zur Expression gebracht werden. Bei den transgenen Organismen kann es sich auch um sogenannte Knock-Out Tiere oder Pflanzen handeln.
- 15 Die Kombination aus dem Wirtsorganismen und den zu den Organismen passenden Vektoren wie Plasmide, Viren oder Phagen wie beispielsweise Plasmide mit dem RNA-Polymerase/Promoter System, die Phagen 1, Mu oder andere temperänte Phagen oder Transposons und/oder
20 weiteren vorteilhaften regulatorischen Sequenzen bilden ein Expressionssystem. Bevorzugt sind unter dem Begriff Expressionssysteme beispielsweise die Kombination aus Säugetierzellen wie CHO-Zellen und Vektoren wie pcDNA3neo-Vektor, die für Säugetierzellen geeignet sind, zu verstehen.
- 25 Bei der vorliegenden Erfindung handelt es sich um eine cDNA, die für ein neues Mitglied der TNF-Rezeptor-Superfamilie kodiert. Sequenzvergleiche mit der Aminosäuresequenz des vorliegenden
30 Rezeptors zeigen Ähnlichkeiten mit dem humanen Osteoprotegerin (GenBank acc. no. U94332) und dem humanen TNFR II p75 (GenBank acc. no. U52165). In beiden Fällen beschränkt sich die Ähnlichkeit auf die C-terminale Hälfte der Proteine, die im wesentlichen der Cystein-reichen Domäne, also der Ligandenbindungsdomäne entspricht. So ist die Identität zwischen SEQ ID NO:2 (AS 34-193)
35 und dem humanen Osteoprotegerin (AS 26-185) bei 43%; die Identität zwischen SEQ ID NO:2 (AS 3-134) und dem humanen TNFR II (p75) (AS 8-139) bei 27%. (FastA-Programm, Pearson und Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 85, 2444-2448).
- 40 Die vorliegende Nukleotidsequenz wurde ursprünglich in mehreren cDNA-Bibliotheken aus humaner Lunge identifiziert. Die Analyse der Verteilung der zugehörigen mRNA in verschiedenen menschlichen Geweben ergab Expression in Lunge, Herz und Niere. Dabei wurde
45 zwei Transkripte, 1,4 und 2,4 knt (= Kilonukleotide) lang, detektiert.

Das durch die vorliegende cDNA kodierte Polypeptid lässt sich zweifelsfrei als Mitglied der TNF-Rezeptor-Superfamilie identifizieren. Die für die Mitglieder der TNF-Rezeptor-Superfamilie bekannten extrazelluläre, Cystein-reiche Domäne findet sich auch in dem neuen von der erfindungsgemäßen Nukleinsäuresequenz kodierten Rezeptor. Der neue beschriebene Rezeptor verfügt aber nicht über die z.B. beim TNF-Rezeptor II (p75, Goodwin, R.G., Mol.Cell.Biol. Vol.11 No.6, 1991: 3020ff.) bekannte Membrananker-Domäne, so daß vermutet werden kann, daß es sich bei dem erfindungsgemäßen Polypeptid um einen sogenannten "löslichen" Rezeptor handelt, der von der produzierenden Zelle sezerniert wird.

Wie oben beschrieben kann das Genprodukt vorteilhaft auch in transgenen Tieren, z.B. Mäusen, Schafen oder transgenen Pflanzen zur Expression gebracht werden. Ebenso ist es möglich, zellfreie Translationssysteme mit der von der Nukleinsäure abgeleiteten RNA zu programmieren.

Darüberhinaus kann das Genprodukt auch in Form therapeutisch oder diagnostisch geeigneter Fragmente exprimiert werden. Zur Isolierung des rekombinanten Proteins können vorteilhaft Vektorsysteme oder Oligonukleotide verwendet werden, die die cDNA um bestimmte Nukleotidsequenzen verlängern und damit für veränderte Polypeptide kodieren, die einer einfacheren Reinigung dienen. Als solche Anker sind beispielsweise sogenannte "Tags" in der Literatur z.B. Hexa-Histidin-Anker bekannt oder Epitope, die als Antigene verschiedener Antikörper erkannt werden können (beschrieben zum Beispiel in Harlow, E. and Lane, D., 1988, Antibodies: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor (N.Y.) Press). Diese Anker können zur Anheftung der Proteine an einen festen Träger wie an einer polymeren Matrix, die beispielsweise in einer Chromatographiesäule eingefüllt sein kann, oder an einer Mikrotiterplatte oder an einen sonstigen Träger verwendet werden. Gleichzeitig können diese Anker auch zur Erkennung der Proteine verwendet werden. Zur Erkennung der Proteine können außerdem übliche Marker wie Fluoreszenzfarbstoffe, Enzymmarker, die nach Reaktion mit einem Substrat ein detektierbares Reaktionsprodukt bilden, oder ein radioaktive Marker allein oder in Kombination mit den Ankern zur Derivatisierung der Proteine verwendet werden.

Ausgehend von der Peptidsequenz können synthetische Peptide generiert werden, die einzeln oder in Kombination als Antigene für die Produktion von Antikörpern eingesetzt werden. Es ist auch möglich, das Polypeptid oder Bruchstücke davon zur Generierung von Antikörpern einzusetzen.

8

Die Herstellung von Antikörpern ist eine dem Fachmann geläufige Tätigkeit. Mit Antikörpern sind sowohl polyklonale, monoklonale, humane oder humanisierte Antikörper oder Fragmente davon, single chain Antikörper oder auch synthetische Antikörper gemeint.

5

Die vorliegende cDNA bietet außerdem die Voraussetzung, die genomische Sequenz dieses neuen Rezeptorgens zu klonieren. Darunter fällt auch die dazugehörige regulatorische oder Promotorsequenz, die beispielsweise durch Sequenzierung des 5' up-

- 10 stream Bereiches der vorliegenden cDNA zugänglich wird. Die Sequenzinformation der cDNA ist auch die Grundlage für die Herstellung von antisense Molekülen oder Ribozymen. Diese genomische DNA kann ebenfalls zur Herstellung der oben beschriebenen Genkonstrukte verwendet werden.

15

Eine weitere Möglichkeit des Einsatzes der Nukleotidsequenz oder Teilen davon ist die Erzeugung transgener Tiere. Transgene Überexpression oder genetischer Knockout der Sequenzinformation in geeigneten Tiermodellen kann wertvolle weitere Informationen über

- 20 die (Patho-)Physiologie des neuen Rezeptors liefern.

In Situationen, in denen ein Mangel an dem beschriebenen Rezeptor (Protein gemäß Anspruch 1) herrscht, können mehrere Methoden zur Substituierung eingesetzt werden. Zum einen kann das Protein,

- 25 natürlich oder rekombinant direkt, oder durch geeignete Maßnahmen in Form seiner kodierenden Nukleinsäure (DNA oder RNA) appliziert werden. Dazu können beliebige Vektoren beispielsweise sowohl virale, als auch nichtvirale Vehikel zum Einsatz kommen.

- 30 Ein weiterer Weg bietet sich durch die Stimulation des endogenen, körpereigenen Genes durch geeignete Mittel. Auch der turn-over oder die Inaktivierung z.B. durch Rezeptorkinasen können blockiert werden. Schließlich können Agonisten dieses Proteins bzw. Rezeptors zum Einsatz gelangen.

35

In Situationen, in denen überschüssiger Rezeptor vorliegt, können verschiedene Inhibitoren eingesetzt werden. Diese Inhibition kann sowohl durch antisense Moleküle oder Ribozyme, oder Antikörper und Oligonukleotide, als auch durch niedermolekulare Verbindungen

- 40 erreicht werden. Darüberhinaus kann der Rezeptor auch durch Antagonisten blockiert werden.

Weiterhin können die cDNA, die genomische DNA, der Promotor, als auch das Polypeptid, sowie Teilfragmente davon in rekombinanter

- 45 oder nichtrekombinanter Form zur Ausarbeitung eines Testsystems verwendet werden. Dieses Testsystem ist geeignet, die Aktivität des Promotors oder des Proteins in Anwesenheit einer Testsubstanz

zu messen. Bevorzugt handelt es sich dabei um einfache Meßmethoden (colorimetrischer, luminometrischer, fluorimetrischer, immunologischer oder radioaktiver Art,) die die schnelle Meßbarkeit einer Vielzahl von Testsubstanzen vorteilhaft in einem
5 sogenannten High-Throughput-Screening erlauben. Diese beschriebenen Testsysteme erlauben die Bindung oder Agonisierung oder Antagonisierung von Testsubstanzen in Bezug zum neuen Rezeptor zu beschreiben.

- 10 Die Bestimmung von Menge, Aktivität und Verteilung des Rezeptors oder seiner zugrundeliegenden mRNA im menschlichen Körper kann zur Diagnose, Prädisposition und zum Monitoring bei bestimmten Erkrankungen dienen. Desgleichen kann die Sequenz der cDNA sowie der genomischen Sequenz zu Aussagen über genetische Ursachen und
15 Prädispositionen bestimmter Erkrankungen herangezogen werden. Dazu können sowohl DNA/RNA-Proben, sowie unnatürliche DNA/RNA-Proben, als auch Antikörper verschiedenster Art benutzt werden. Dabei dient die beschriebene Nukleotidsequenz oder Teile davon in Form geeigneter Proben zur Aufdeckung von Punktmutationen oder
20 Deletionen/Insertionen.

Weiterhin kann das beschriebene Protein benutzt werden, um seine natürlichen Liganden zu bestimmen und zu isolieren. Außerdem kann das beschriebene Protein benutzt werden, um künstliche oder
25 synthetische Liganden zu bestimmen und zu isolieren. Dazu kann man das rekombinant hergestellte oder gereinigte natürliche Protein derart derivatisieren, daß es Modifikationen trägt, die eine Verknüpfung mit Trägermaterialien erlauben. Derart gebundenen Proteine können mit Proteinextrakten oder Peptidbibliotheken
30 oder anderen Quellen für Liganden inkubiert werden. Spezifisch gebundenen Peptide, Proteine oder niedermolekulare, nicht-proteinogene Substanzen können so isoliert und charakterisiert werden. Unter nichtproteinogenen Substanzen sind beispielsweise niedermolekulare, chemische Substanzen (= kleiner 1000 Dalton)
35 zu verstehen, die beispielsweise aus der klassischen Wirkstoffsynthese oder aus sogenannten Substanzbibliotheken stammen können, die mit Hilfe der Kombinatorik synthetisiert worden sind.

Die verwendeten Proteinextrakte können vorteilhafterweise aus der
40 Lunge, dem Herz, der Niere oder Körperflüssigkeiten wie Lymphe, Liquor, Blut oder Harn stammen.

Die oben beschriebenen Liganden können durch ein Verfahren zum Testen von Substanzen auf ihre Eigenschaft als Ligand für das
45 Protein gemäß Anspruch 1 zu fungieren, isoliert werden, das folgende Schritte umfaßt:

10

- a) rekombinante Expression des Proteins nach Anspruch 1, wobei das Protein mit einem Anker oder Marker versehen wird, der die Anheftung an einen Träger oder die Erkennung oder Anheftung an einen Träger und die Erkennung des Proteins ermöglicht,
- b) Anheftung der in (a) genannten Proteine an Träger,
- c) Inkubation der trägergebundenen Proteine mit natürlichen Proteinextrakten oder synthetischen Peptidbibliotheken,
- d) Isolierung und Identifizierung der spezifisch gebundenen Komponenten.
- 15 Die Proteinextrakte (c) stammen dabei vorteilhafterweise aus der Lunge, dem Herz oder der Niere.

Die erfindungsgemäße Nukleinsäuresequenz und das von ihr kodierte Protein können zur Entwicklung von Reagenzien, Agonisten und Antagonisten, zur Diagnose und Therapie von chronischen und akuten Erkrankungen, die mit der Expression der erfindungsgemäßen Proteinsequenz bevorzugt mit der erhöhten oder erniedrigten Expression der Sequenz assoziiert sind, eingesetzt werden. Die entwickelten Reagenzien, Agonisten und/oder Antagonisten können anschließend zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung oder Diagnose von Krankheiten verwendet. Dabei kann es sich um Erkrankungen des Immunsystems, des knochenbildenden Systems, des Herz/Kreislaufsystems, des zentralen und peripheren Nervensystems, Tumoren, Transplantationsinkompatibilitäten, Asthma, rheumatoide Arthritis, handeln.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis einer Nukleinsäure nach Anspruch 2 in einer biologischen Probe, das folgende Schritte umfaßt:

- a) Inkubation einer biologischen Probe mit einer bekannten Menge an Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 oder einer bekannten Menge an Oligonukleotiden, die als Primer für eine Amplifikation der Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 geeignet sind,
- b) Nachweis der Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 durch spezifische Hybridisierung oder PCR-Amplifikation,
- c) Vergleich der Menge an hybridisierender Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 oder an durch PCR Amplifikation gewonnener Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 mit einem Standard.

11

Weiterhin umfaßt die Erfindung ein Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis eines Proteins gemäß Anspruch 1 in einer biologischen Probe, das folgende Schritte umfaßt:

- 5 a) Inkubation einer biologischen Probe mit einem Antikörper, der spezifisch gegen das Protein gemäß Anspruch 1 gerichtet ist,
- b) Nachweis des Antikörper/Antigenkomplexes,
- 10 c) Vergleich der Mengen des Antikörper/Antigenkomplexes mit einem Standard.

Als Standard können biologische Proben wie Gewebestücke, Serum oder Blut dienen, die von gesunden Probanden entnommen wurden.

15

Beispiel 1

Klonierung der Rezeptor cDNA

- 20 Bei der Sequenzanalyse von cDNA-Klonen einer cDNA-Bibliothek aus menschlicher Lunge wurde die vorliegende cDNA-Sequenz gefunden. Die Sequenz dieses Klonen ist in SEQ ID NO:1 beschrieben.

Beispiel 2

25

Expression des neuen Rezeptors in menschlichen Geweben

Die Expression des neuen Rezeptors wurde in 50 verschiedenen menschlichen Geweben mittels RNA-Dotblot-Analyse untersucht. Ein Blot der Firma Clontech (#7770-1) wurde dazu mit einer Rezeptor-

- 30 Probe hybridisiert. Die Probe wurde durch *in vitro* Transkription der entsprechenden cDNA in Anwesenheit Digoxigenin-markierter Nukleotide hergestellt. Nach stringenter Waschung wurde das Transkript hauptsächlich in Lunge, Herz und Niere nachgewiesen.

35

40

45

Patentansprüche

1. Isoliertes Protein, enthaltend die in SEQ ID NO: 2 dargestellte Aminosäuresequenz oder eine daraus durch Substitution, Inversion, Insertion oder Deletion von einem oder mehreren Aminosäureresten erhältliche Sequenz, wobei wenigstens noch eine der wesentlichen biologischen Eigenschaften des in SEQ ID NO: 2 dargestellten Proteins erhalten bleibt.
2. Nukleinsäuresequenz codierend für ein Protein nach Anspruch 1.
3. Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie für ein Protein codiert, das wenigstens 60 % Identität mit der in SEQ ID NO: 2 dargestellten Sequenz hat.
4. Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie die in SEQ ID NO: 1 dargestellte Sequenz enthält.
5. Rekombinantes Nukleinsäurekonstrukt, enthaltend eine Nukleinsäuresequenz gemäß Anspruch 2 funktionell verknüpft mit mindestens einem genetischen Regulationselement.
6. Wirtsorganismus, transformiert mit einer Nukleinsäuresequenz nach Anspruch 2.
7. Wirtsorganismus, transformiert mit einem rekombinanten Nukleinsäurekonstrukt nach Anspruch 5.
8. Transgene Tiere enthaltend ein funktionelles oder nicht funktionelles Nukleinsäurekonstrukt nach Anspruch 5.
9. Verwendung eines Proteins nach Anspruch 1 als Antigen zur Erzeugung von spezifischen Antikörpern.
10. Antikörper, die spezifisch das Protein nach Anspruch 1 erkennen.
11. Verwendung einer Nukleinsäuresequenz gemäß Anspruch 2 zur Gentherapie.
12. Verwendung einer zu der Sequenz gemäß Anspruch 2 komplementären Nukleinsäuresequenz zur Gentherapie.

13. Verfahren zur Identifizierung von Antagonisten, Agonisten oder Liganden für das Protein gemäß Anspruch 1 indem man Zellen, die das Protein gemäß Anspruch 1 exprimieren mit einer Vielzahl zu untersuchender Substanzen (Testsubstanzen) zusammenbringt, und anschließend die biologische Aktivität des Proteins in An- und Abwesenheit der Testsubstanz vergleicht.
14. Verfahren zum Testen von Substanzen auf ihre Eigenschaft als Ligand, Agonist oder Antagonist für das Protein gemäß Anspruch 1 zu fungieren, das folgende Schritte umfaßt:
- a) rekombinante Expression des Proteins nach Anspruch 1, wobei das Protein mit einem Anker oder Marker versehen wird, der die Anheftung an einen Träger oder die Erkennung oder Anheftung an einen Träger und die Erkennung des Proteins ermöglicht,
 - b) Anheftung der in (a) genannten Proteine an Träger,
 - c) Inkubation der trägergebundenen Proteine mit natürlichen Proteinextrakten, synthetischen Peptidbibliotheken oder nichtproteinogenen Substanzen,
 - d) Isolierung und Identifizierung der spezifisch gebundenen Komponenten.
15. Verfahren zum Testen von Substanzen gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Proteinextrakt (c) aus der Lunge, dem Herz, der Niere oder Körperflüssigkeiten stammt.
16. Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis einer Nukleinsäure nach Anspruch 2 in einer biologischen Probe, das folgende Schritte umfaßt:
- a) Inkubation einer biologischen Probe mit einer bekannten Menge an Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 oder einer bekannten Menge an Oligonukleotiden, die als Primer für eine Amplifikation der Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 geeignet sind,
 - b) Nachweis der Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 durch spezifische Hybridisierung oder PCR-Amplifikation,
 - c) Vergleich der Menge an hybridisierender Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 oder an durch PCR Amplifikation gewonnener Nukleinsäure gemäß Anspruch 2 mit einem Standard.

17. Verfahren zum qualitativen und quantitativen Nachweis eines Proteins gemäß Anspruch 1 in einer biologischen Probe, das folgende Schritte umfaßt:
- 5 a) Inkubation einer biologischen Probe mit einem Antikörper, der spezifisch gegen das Protein gemäß Anspruch 1 gerichtet ist,
 - b) Nachweis des Antikörper/Antigenkomplexes,
 - 10 c) Vergleich der Mengen des Antikörper/Antigenkomplexes mit einem Standard.

15

20

25

30

35

40

45

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALGEMEINE INFORMATION:

(i) ANMELDER:

- (A) NAME: BASF Aktiengesellschaft
- (B) STRASSE: Carl-Bosch-Strasse 38
- (C) ORT: Ludwigshafen
- (E) LAND: Bundesrepublik Deutschland
- (F) POSTLEITZAHL: D-6700
- (G) TELEPHON: 0621/6048526
- (H) TELEFAX: 0621/6043123
- (I) TELEX: 1762175170

(ii) ANMELDETITEL: Titel

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 2

(iv) COMPUTER-LESBARE FORM:

- (A) DATENTRÄGER: Floppy disk
- (B) COMPUTER: IBM PC compatible
- (C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
- (D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.25 (EPA)

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

- (A) LÄNGE: 1168 Basenpaare
- (B) ART: Nukleinsäure
- (C) STRANGFORM: Einzel
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: cDNS zu mRNS

(iii) HYPOTHETISCH: NEIN

(iii) ANTISENSE: NEIN

(vi) URSPRÜNGLICHE HERKUNFT:

- (A) ORGANISMUS: Homo sapiens
- (F) GEWEBETYP: Lung

(ix) MERKMALE:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 134..1036

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

CAGCAGGATG GGCTTCTGGA CTTGGGCGGC CCCTCCGCAG GCGGACCGGG GGCAAAGGAG	60
GTGGCATGTC GGTCAGGCAC AGCAGGGTCC TGTGTCCGCG CTGAGCCGCG CTCTCCCTGC	120
TCCAGCAAGG ACC ATG AGG GCG CTG GAG GGG CCA GGC CTG TCG CTG CTG	169
Met Arg Ala Leu Glu Gly Pro Gly Leu Ser Leu Leu	
1 5 10	
TGC CTG GTG TTG GCG CTG CCT GCC CTG CTG CCG GTG CCG GCT GTA CGC	217
Cys Leu Val Leu Ala Leu Pro Ala Leu Leu Pro Val Pro Ala Val Arg	
15 20 25	
GGA GTG GCA GAA ACA CCC ACC TAC CCC TGG CGG GAC GCA GAG ACA GGG	265
Gly Val Ala Glu Thr Pro Thr Tyr Pro Trp Arg Asp Ala Glu Thr Gly	
30 35 40	

GAG CGG CTG GTG TGC GCC CAG TGC CCC CCA GGC ACC TTT GTG CAG CGG	313
Glu Arg Leu Val Cys Ala Gln Cys Pro Pro Gly Thr Phe Val Gln Arg	
45 50 55 60	
CCG TGC CGC CGA GAC AGC CCC ACG ACG TGT GGC CCG TGT CCA CCG CGC	361
Pro Cys Arg Arg Asp Ser Pro Thr Thr Cys Gly Pro Cys Pro Pro Arg	
65 70 75	
CAC TAC ACG CAG TTC TGG AAC TAC CTG GAG CGC TGC CGC TAC TGC AAC	409
His Tyr Thr Gln Phe Trp Asn Tyr Leu Glu Arg Cys Arg Tyr Cys Asn	
80 85 90	
GTC CTC TGC GGG GAG CGT GAG GAG GAG GCA CGG GCT TGC CAC GCC ACC	457
Val Leu Cys Gly Glu Arg Glu Glu Glu Ala Arg Ala Cys His Ala Thr	
95 100 105	
CAC AAC CGT GCC TGC CGC TGC CGC ACC GGC TTC TTC GCG CAC GCT GGT	505
His Asn Arg Ala Cys Arg Cys Arg Thr Gly Phe Phe Ala His Ala Gly	
110 115 120	
TTC TGC TTG GAG CAC GCA TCG TGT CCA CCT GGT GCC GGC GTG ATT GCC	553
Phe Cys Leu Glu His Ala Ser Cys Pro Pro Gly Ala Gly Val Ile Ala	
125 130 135 140	
CCG GGC ACC CCC AGC CAG AAC ACG CAG TGC CAG CCG TGC CCC CCA GGC	601
Pro Gly Thr Pro Ser Gln Asn Thr Gln Cys Gln Pro Cys Pro Pro Gly	
145 150 155	
ACC TTC TCA GCC AGC AGC TCC AGC TCA GAG CAG TGC CAG CCC CAC CGC	649
Thr Phe Ser Ala Ser Ser Ser Ser Ser Glu Gln Cys Gln Pro His Arg	
160 165 170	
AAC TGC ACG GCC CTG GGC CTG GCC CTC AAT GTG CCA GGC TCT TCC TCC	697
Asn Cys Thr Ala Leu Gly Leu Ala Leu Asn Val Pro Gly Ser Ser Ser	
175 180 185	
CAT GAC ACC CTG TGC ACC AGC TGC ACT GGC TTC CCC CTC AGC ACC AGG	745
His Asp Thr Leu Cys Thr Ser Cys Thr Gly Phe Pro Leu Ser Thr Arg	
190 195 200	
GTA CCA GGA GCT GAG GAG TGT GAG CGT GCC GTC ATC GAC TTT GTG GCT	793
Val Pro Gly Ala Glu Glu Cys Glu Arg Ala Val Ile Asp Phe Val Ala	
205 210 215 220	
TTC CAG GAC ATC TCC ATC AAG AGG CTG CAG CGG CTG CTG CAG GCC CTC	841
Phe Gln Asp Ile Ser Ile Lys Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Ala Leu	
225 230 235	
GAG GCC CCG GAG GGC TGG GGT CCG ACA CCA AGG GCG GGC CGC GCG GCC	889
Glu Ala Pro Glu Gly Trp Gly Pro Thr Pro Arg Ala Gly Arg Ala Ala	
240 245 250	
TTG CAG CTG AAG CTG CGT CGG CGG CTC ACG GAG CTC CTG GGG GCG CAG	937
Leu Gln Leu Lys Leu Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln	
255 260 265	
GAC GGG GCG CTG CTG GTG CGG CTG CTG CAG GCG CTG CGC GTG GCC AGG	985
Asp Gly Ala Leu Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg	
270 275 280	

ATG CCC GGG CTG GAG CGG AGC GTC CGT GAG CGC TTC CTC CCT GTG CAC	1033
Met Pro Gly Leu Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His	
285 290 295 300	
TGATCCTGGC CCCCTCTTAT TTATTCTACA TCCTTGGCAC CCCACTTGCA CTGAAAGAGG	- 1093
CTTTTTTTTA AATAGAAGAA ATGAGGTTC TTAAAGCTA TTTTATAAA GCTTTTTTCAT	1153
AAAAAAAAAAAA AAAA	1168

(2) INFORMATION ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZ CHARAKTERISTIKA:

(A) LÄNGE: 300 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

Met	Arg	Ala	Leu	Glu	Gly	Pro	Gly	Leu	Ser	Leu	Leu	Cys	Leu	Val	Leu	
1				5					10						15	
Ala	Leu	Pro	Ala	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Ala	Val	Arg	Gly	Val	Ala	Glu	
			20					25					30			
Thr	Pro	Thr	Tyr	Pro	Trp	Arg	Asp	Ala	Glu	Thr	Gly	Glu	Arg	Leu	Val	
			35				40					45				
Cys	Ala	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	Val	Gln	Arg	Pro	Cys	Arg	Arg	
	50					55				60						
Asp	Ser	Pro	Thr	Thr	Cys	Gly	Pro	Cys	Pro	Pro	Arg	His	Tyr	Thr	Gln	
65					70					75					80	
Phe	Trp	Asn	Tyr	Leu	Glu	Arg	Cys	Arg	Tyr	Cys	Asn	Val	Leu	Cys	Gly	
				85					90					95		
Glu	Arg	Glu	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala	Cys	His	Ala	Thr	His	Asn	Arg	Ala	
			100					105					110			
Cys	Arg	Cys	Arg	Thr	Gly	Phe	Phe	Ala	His	Ala	Gly	Phe	Cys	Leu	Glu	
		115					120					125				
His	Ala	Ser	Cys	Pro	Pro	Gly	Ala	Gly	Val	Ile	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	
	130					135					140					
Ser	Gln	Asn	Thr	Gln	Cys	Gln	Pro	Cys	Pro	Pro	Gly	Thr	Phe	Ser	Ala	
145					150					155					160	
Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Glu	Gln	Cys	Gln	Pro	His	Arg	Asn	Cys	Thr	Ala	
				165					170					175		
Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Asn	Val	Pro	Gly	Ser	Ser	Ser	His	Asp	Thr	Leu	
			180					185					190			
Cys	Thr	Ser	Cys	Thr	Gly	Phe	Pro	Leu	Ser	Thr	Arg	Val	Pro	Gly	Ala	
		195					200					205				
Glu	Glu	Cys	Glu	Arg	Ala	Val	Ile	Asp	Phe	Val	Ala	Phe	Gln	Asp	Ile	
	210					215					220					
Ser	Ile	Lys	Arg	Leu	Gln	Arg	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Glu	Ala	Pro	Glu	
225					230					235					240	
Gly	Trp	Gly	Pro	Thr	Pro	Arg	Ala	Gly	Arg	Ala	Ala	Leu	Gln	Leu	Lys	
				245					250					255		

Leu, Arg Arg Arg Leu Thr Glu Leu Leu Gly Ala Gln Asp Gly Ala Leu
260 265 270
Leu Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu Arg Val Ala Arg Met Pro Gly Leu
275 280 285
Glu Arg Ser Val Arg Glu Arg Phe Leu Pro Val His
290 295 300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/01252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12N15/12 C07K14/705 C07K16/28 C12N15/11 A61K48/00
G01N33/68 G01N33/53 C12Q1/68 A01K67/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12N C07K A61K G01N C12Q A01K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO 98 30694 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); GENTZ; NI; EBNER; YU; RUBEN; FENG) 16 July 1998 (1998-07-16) abstract page 6, line 35 - page 7, line 3 page 35, line 17 - page 36, line 37 page 40, line 6 - page 44, line 3 page 64 - page 67; claims figures 1-3</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-7,9-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 1999

Date of mailing of the international search report

28/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Macchia, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/01252

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP 0 861 850 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); EMERY J.; TAN K.B.; TRUNEH A.; YOUNG P.R) 2 September 1998 (1998-09-02) abstract page 7, line 19-54 page 9, line 1 - page 10, line 55 Seq.ID:1,2 page 13 - page 16 page 16 - page 17; claims	1-7,9-17
P,X	WO 99 04001 A (ZYMOGENETICS INC. (US); FARRAH T.M.) 28 January 1999 (1999-01-28) abstract page 43, line 8-20 page 45, line 23 - page 47, line 35 page 49, line 29 - page 50, line 26 page 53, line 31 - page 56, line 34 page 59, line 26 - page 61, line 17 page 74 - page 79; claims Seq.ID:1,2 figure 1	1-7,9-17
P,X	WO 99 07738 A (REGENERON PHARMA INC (US); PROCTER & GAMBLE COMP (US); MASIAKOWSKI ET) 18 February 1999 (1999-02-18) abstract page 6, line 1-9 page 9, line 15 - page 15, line 5 Seq.ID:1,2 page 18 - page 20; claims	1-17
E	WO 99 11791 A (UNI WASHINGTON (US); CHAUDHARY P.M.) 11 March 1999 (1999-03-11) abstract page 6, line 17,18; figure 9 page 26, line 21 - page 29, line 19 page 40, line 26 - page 41, line 2 page 50, line 1-22 page 53, line 25 - page 54, line 9 page 55, line 17 - page 56, line 3 page 58, line 21-33 page 79, line 1 - page 80, line 28 page 116, line 14 - page 117, line 2; example V page 129; claims 28-32	1-7,9-17
E	WO 99 14330 A (GENENTECH INC. (US); ASHKENAZY; BOTSTEIN; DODGE; GURNEY; KIM ET AL.) 25 March 1999 (1999-03-25) abstract page 23, line 12 - page 25, line 43 page 58 - page 62; claims Seq.ID:1,2 figures 1,2	1-17

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national Application No
PCT/EP 99/01252

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 99 26977 A (BIOGEN INC. (US); TSCHOPP J.) 3 June 1999 (1999-06-03) page 12, line 9-21 Seq.ID:1,2 page 14 - page 15; claims	1-7,9, 10,13-17
E	WO 99 31128 A (INCYTE PHARMA INC (US); BANDMAN O; HILLMAN J.L; AU-YOUNG; TANG; KASER) 24 June 1999 (1999-06-24) abstract page 28, line 29-31 page 30, line 9-11 page 38, line 26 - page 46, line 24 Seq.ID:1,2 page 58 - page 60; claims	1-7,9-17
A	TAN K.B. ET AL.: "Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells" GENE: AN INTERNATIONAL JOURNAL ON GENES AND GENOMES, vol. 204, no. 1-2, 19 December 1997 (1997-12-19), pages 35-46, XP004100692 ISSN: 0378-1119	
A	AGGARWAL B.B. AND NATARAJAN K.: "Tumor necrosis factor: developments during the last decade" EUROPEAN CYTOKINE NETWORK, vol. 7, no. 2, 1 April 1996 (1996-04-01), pages 93-124, XP002094503 ISSN: 1148-5493	
A	GRUSS H.-J.: "Molecular, structural, and biological characteristics of the tumor necrosis factor ligand superfamily" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH, vol. 26, no. 3, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 143-159, XP002094504 ISSN: 0940-5437	

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/01252

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>GRUSS H.-J. AND DOWER S.K.: "Tumor necrosis factor ligand superfamily: involvement in the pathology of malignant lymphomas"</p> <p>BLOOD, vol. 85, no. 12, 15 June 1995 (1995-06-15), pages 3378-3404, XP002094502 ISSN: 0006-4971</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/01252

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Remark: although claim(s) 9, 11, 12 relate to a method for treating the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9830694 A	16-07-1998	AU 5815798 A AU 6238698 A WO 9830693 A	03-08-1998 03-08-1998 16-07-1998
EP 0861850 A	02-09-1998	US 5885800 A CA 2220852 A JP 10215886 A	23-03-1999 03-08-1998 18-08-1998
WO 9904001 A	28-01-1999	AU 9013998 A	10-02-1999
WO 9907738 A	18-02-1999	AU 8767698 A	01-03-1999
WO 9911791 A	11-03-1999	AU 9376498 A	22-03-1999
WO 9914330 A	25-03-1999	AU 9497098 A	05-04-1999
WO 9926977 A	03-06-1999	NONE	
WO 9931128 A	24-06-1999	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/01252

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12N15/12 C07K14/705 C07K16/28 C12N15/11 A61K48/00
G01N33/68 G01N33/53 C12Q1/68 A01K67/027

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 C12N C07K A61K G01N C12Q A01K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 98 30694 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC (US); GENTZ; NI; EBNER; YU; RUBEN; FENG) 16. Juli 1998 (1998-07-16) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 35 - Seite 7, Zeile 3 Seite 35, Zeile 17 - Seite 36, Zeile 37 Seite 40, Zeile 6 - Seite 44, Zeile 3 Seite 64 - Seite 67; Ansprüche Abbildungen 1-3 --- -/-	1-7,9-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juli 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

28/07/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Macchia, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP 0 861 850 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); EMERY J.; TAN K.B.; TRUNEH A.; YOUNG P.R) 2. September 1998 (1998-09-02) Zusammenfassung Seite 7, Zeile 19-54 Seite 9, Zeile 1 - Seite 10, Zeile 55 Seq.ID:1,2 Seite 13 - Seite 16 Seite 16 - Seite 17; Ansprüche	1-7,9-17
P,X	WO 99 04001 A (ZYMOGENETICS INC. (US); FARRAH T.M.) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Zusammenfassung Seite 43, Zeile 8-20 Seite 45, Zeile 23 - Seite 47, Zeile 35 Seite 49, Zeile 29 - Seite 50, Zeile 26 Seite 53, Zeile 31 - Seite 56, Zeile 34 Seite 59, Zeile 26 - Seite 61, Zeile 17 Seite 74 - Seite 79; Ansprüche Seq.ID:1,2 Abbildung 1	1-7,9-17
P,X	WO 99 07738 A (REGENERON PHARMA INC (US); PROCTER & GAMBLE COMP (US); MASIAKOWSKI ET) 18. Februar 1999 (1999-02-18) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 1-9 Seite 9, Zeile 15 - Seite 15, Zeile 5 Seq.ID:1,2 Seite 18 - Seite 20; Ansprüche	1-17
E	WO 99 11791 A (UNI WASHINGTON (US); CHAUDHARY P.M.) 11. März 1999 (1999-03-11) Zusammenfassung Seite 6, Zeile 17,18; Abbildung 9 Seite 26, Zeile 21 - Seite 29, Zeile 19 Seite 40, Zeile 26 - Seite 41, Zeile 2 Seite 50, Zeile 1-22 Seite 53, Zeile 25 - Seite 54, Zeile 9 Seite 55, Zeile 17 - Seite 56, Zeile 3 Seite 58, Zeile 21-33 Seite 79, Zeile 1 - Seite 80, Zeile 28 Seite 116, Zeile 14 - Seite 117, Zeile 2; Beispiel V Seite 129; Ansprüche 28-32	1-7,9-17
E	WO 99 14330 A (GENENTECH INC. (US); ASHKENAZY; BOTSTEIN; DODGE; GURNEY; KIM ET AL.) 25. März 1999 (1999-03-25) Zusammenfassung Seite 23, Zeile 12 - Seite 25, Zeile 43 Seite 58 - Seite 62; Ansprüche Seq.ID:1,2 Abbildungen 1,2	1-17

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 99 26977 A (BIOGEN INC. (US); TSCHOPP J.) 3. Juni 1999 (1999-06-03) Seite 12, Zeile 9-21 Seq.ID:1,2 Seite 14 - Seite 15; Ansprüche	1-7,9, 10,13-17
E	WO 99 31128 A (INCYTE PHARMA INC (US); BANDMAN O; HILLMAN J.L; AU-YOUNG; TANG; KASER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Zusammenfassung Seite 28, Zeile 29-31 Seite 30, Zeile 9-11 Seite 38, Zeile 26 - Seite 46, Zeile 24 Seq.ID:1,2 Seite 58 - Seite 60; Ansprüche	1-7,9-17
A	TAN K.B. ET AL.: "Characterization of a novel TNF-like ligand and recently described TNF ligand and TNF receptor superfamily genes and their constitutive and inducible expression in hematopoietic and non-hematopoietic cells" GENE: AN INTERNATIONAL JOURNAL ON GENES AND GENOMES, Bd. 204, Nr. 1-2, 19. Dezember 1997 (1997-12-19), Seiten 35-46, XP004100692 ISSN: 0378-1119	
A	AGGARWAL B.B. AND NATARAJAN K.: "Tumor necrosis factor: developments during the last decade" EUROPEAN CYTOKINE NETWORK, Bd. 7, Nr. 2, 1. April 1996 (1996-04-01), Seiten 93-124, XP002094503 ISSN: 1148-5493	
A	GRUSS H.-J.: "Molecular, structural, and biological characteristics of the tumor necrosis factor ligand superfamily" INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND LABORATORY RESEARCH, Bd. 26, Nr. 3, 1. Januar 1996 (1996-01-01), Seiten 143-159, XP002094504 ISSN: 0940-5437	

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>GRUSS H.-J. AND DOWER S.K.: "Tumor necrosis factor ligand superfamily: involvement in the pathology of malignant lymphomas" BLOOD, Bd. 85, Nr. 12, 15. Juni 1995 (1995-06-15), Seiten 3378-3404, XP002094502 ISSN: 0006-4971</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 9, 11, 12
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(ü) 9, 11, 12
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
K rpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9830694 A	16-07-1998	AU 5815798 A AU 6238698 A WO 9830693 A	03-08-1998 03-08-1998 16-07-1998
EP 0861850 A	02-09-1998	US 5885800 A CA 2220852 A JP 10215886 A	23-03-1999 03-08-1998 18-08-1998
WO 9904001 A	28-01-1999	AU 9013998 A	10-02-1999
WO 9907738 A	18-02-1999	AU 8767698 A	01-03-1999
WO 9911791 A	11-03-1999	AU 9376498 A	22-03-1999
WO 9914330 A	25-03-1999	AU 9497098 A	05-04-1999
WO 9926977 A	03-06-1999	KEINE	
WO 9931128 A	24-06-1999	KEINE	